基因编辑技术发展态势分析与建议

许丽 王玥 姚驰远 徐萍*

（中国科学院上海生命科学研究院，上海 200031）

摘要 基因编辑技术掀起了全球研发热潮，尤其是 CRISPR 技术成为最有发展前景的基因组编辑技术，迅速实现了在畜禽育种、生物医药研发等领域的应用，相关临床试验已经开展，其发展带动了生物产业发展的新方向，孕育了巨大的社会经济价值，目前产业格局已初步形成。我国对基因编辑一直高度重视，在科研上也紧跟国际发展步伐，取得了一系列突破性成果。同时，在大动物模型构建、疾病治疗临床试验等基因编辑的应用领域，我国已经进入国际第一阵营。未来，我国仍需进一步推进技术源头创新，抢占在该领域的国际话语权；并优化政策环境，保证我国基因编辑技术下游应用的快速健康有序发展。

关键词 生物技术 基因编辑 发展态势 态势分析 专利分析

引言

基因编辑技术的出现是生命科学发展的又一里程碑，其发展推动生命科学领域的跨越发展。迄今开发的三代位点特异性基因编辑工具锌指核酸酶（ZFN）、转录激活样效应因子核酸酶（TALEN）和成簇规律间隔短回文重复（CRISPR）技术已被广泛应用于生命科学研究的各个方面，多次入选 *Science* 杂志评选的全球年度十大科技突破、*Nature Methods* 杂志评选的年度科学技术、*MIT Technology Review* 杂志评选的全球年度十大突破性技术等榜单。其中，CRISPR 技术及其相关成果更是“前所未有”的三次（2013 年、2015 年、2017 年）入选了 *Science* 杂志评选的全球年度十大科技突破。

基因编辑技术操作简单、通用性强，尤其是 CRISPR 的技术优势，吸引了科学界的关注，相关研究快速增加。2012 年，美国加州大学伯克利分校的 Jennifer Doudna 团队[1]正式提出利用 CRISPR-Cas 系统可实现基因编辑；2013 年初，张锋团队[2]率先利用 CRISPR 技术实现了对真核细胞基因组的编辑，掀起了全球对基因组编辑技术的研发和应用热潮。随后，多个研究团队将 CRISPR 技术应用于植物、动物及人类细胞，证明了该技术的广泛适用性。

1 以 CRISPR 技术为代表的基因编辑技术快速革新

技术的突破与更新迭代是目前基因编辑技术的研发重点，研发方向可以归纳为基因编辑技术的精确度突破、安全性提高，以及新型基因编辑技术的开发。

1.1 基因编辑技术进入“点对点”的精确编辑时代

基因编辑技术不断迈向精准化，多项突破推动基因编辑进入点对点时代。美国哈佛大学与麻省理工-哈佛大学 Broad 研究所基于 CRISPR/Cas9 开发的新型基

* 通讯作者：xuping@sibs.ac.cn

因编辑器 BE3[3]和 ABE7[4]，率先实现了 DNA 中 G•C 碱基对与 A•T 碱基对的相互转换；同时，美国麻省理工-哈佛大学 Broad 研究所[5]还利用 CRISPR/Cas13 技术（REPAIR），有效实现了对 RNA 中腺嘌呤（A）的单碱基编辑。这些突破实现了精准靶向编辑 DNA 和 RNA 中的单个突变，为治疗点突变遗传疾病提供了重要工具。

我国科学家主要围绕该单碱基编辑技术进行了系统的优化。上海科技大学、中国科学院马普计算生物学研究所[6]联合，首次构建了基于 CRISPR/Cpf1 的新型碱基编辑器 Cpf1-BE，可在富含 A/T 的区域进行碱基编辑，实现胞嘧啶 C 与胸腺嘧啶 T 的精准转换，与现有单碱基编辑工具进行互补；该团队还开发了基于人 APOBEC3A 的碱基编辑器 hA3A-BE，可在基因组高甲基化区域实现高效的甲基化胞嘧啶 mC 至胸腺嘧啶 T 的单碱基编辑[7]，为单碱基编辑系统在基础及临床研究领域的全面深入应用提供了新工具、新方法和新思路。

1.2 脱靶效应、安全性等问题正在研究解决

基因编辑技术的脱靶效应，及其他稳定性、安全性问题也在研究被发现，大量研究致力于发现可以精确控制基因编辑的工具。美国斯坦福大学[8]发现人体中普遍存在 Cas9 的抗体，利用 CIRSPR/Cas9 技术进行基因治疗可能引发自身免疫反应；瑞典卡罗琳学院[9]、美国诺华生物医学研究所[10]的研究均显示，利用基因编辑技术进行临床治疗可能会增加患癌风险；澳大利亚阿德莱德大学、南澳大利亚健康与医学研究所[11]发现利用 CRISPR/Cas9 对人类胚胎进行基因编辑会导致大片段 DNA 缺失。为使该技术更加安全可靠，科研人员主要通过对 CRISPR 系统中 Cas9 酶进行修饰[12],[13]，或开发工具[14]干预基因编辑的过程，从而大大降低其脱靶效应。另外，美国 Salk 研究所[15]进一步改造 CRISPR 系统，使其不剪辑 DNA，仅通过沉默特定基因表达的“表观遗传编辑技术”实现对生物特性进行修正，并已在 I 型糖尿病、肾损伤及杜氏肌营养不良治疗中表现出显著疗效，这为提高基因编辑技术的安全性提出新思路。

围绕基因编辑技术，尤其是 CRISPR 技术存在的缺陷，我国科学家开展了一系列研究。如开发出一套可精确调控基因激活、抑制和切割等多重功能的新技术，从而通过精确控制 CRISPR/Cas9 系统，实现了对癌细胞的定向干预[16]。此外，中国科学院与北京大学[17]利用 CRISPR/Cas9 技术靶向多个染色体位点，实现了整条目标染色体的选择性切除，为染色体缺失疾病动物模型的建立以及非整倍体疾病的治疗提供了新策略。

1.3 基因编辑技术不断优化更新

研究人员也在不断开发不同类型的剪切酶，优化扩充 CRISPR 技术的工具箱，如 CRISPR/Cpf[18]、CRISPR/CasX、CRISPR/CasY[19]、CRISPR/C2c2[20]、

CRISPR/Cas13b[21]、CRISPR/xCas9[22]、CRISPR/CasRx[23]等，其中一些系统，如CRISPR/Cpf1 的基因编辑潜力已经获得多项研究的证实[24]。这些新技术的开发不仅有助于解决基因编辑技术的缺陷，同时也使基因编辑的能力获得极大扩展。

我国科研人员主要对具有应用潜力的新型剪切酶进行进一步的解析。中科院生物物理所解析了 C2c2 与 crRNA（CRISPR-RNA）的二元复合物以及 C2c2 在自由状态下的晶体结构[25]，为研究 C2c2 发挥 RNA 酶活性的分子机制提供了重要的结构生物学基础，并进一步从结构上揭示了 C2c2 切割 RNA 的机制[26]，这为其作为 RNA 编辑工具的应用铺平了道路。

1.4 新型基因编辑技术的探索开发

技术优化的同时，科研人员也致力于寻找除 ZFN 技术、TALEN 技术、CRISPR 系统以外的更为有效的新型基因编辑技术。巨型拟菌病毒噬病毒体抵抗元件（MIMIVIRE）新系统可能具有基因编辑的应用潜力[27]；基于肽核酸（PNAs）的新技术[28]无需切断 DNA 而无脱靶风险，可能在临床治疗中表现更为出色。

我国科学家也在基因编辑新技术的开发上仍然与国际水平存在差距，但也取得了突破性成果。2016 年，南京大学的科研人员便在国际上首次开发出一种结构引导的 DNA 编辑新技术[29]，使基因编辑不再受到靶序列的限制；中山大学等机构的科研人员也开发出一种 RNA 编辑新技术 DICERi[30]，能够显著抑制靶基因的表达水平和功能，这些成果对于提升我国在基因编辑领域的影响力具有重大意义。

2 基因编辑技术实现在多个领域的快速广泛应用

基因组编辑技术以其精确性和高效性迅速在畜禽育种、生物医药研发等领域实现了应用，我国科学家也开展了大量探索，尤其在动植物育种、动物模型构建、以及疾病治疗的临床试验开展等方面获得巨大突破，位居国际领先行列。

2.1 基因编辑技术率先应用于作物育种与畜禽品种改良

基因编辑技术应用于农业所面临的监管障碍相对较低，因而最早开始研发，目前已成功应用于烟草、水稻、小麦等作物的高产量高抗性新品种的选育，以及抗致命性病毒的猪，产含生长因子牛奶的牛等经济性畜禽品种改良。

早在 2013 年，我国中国科学院遗传与发育生物学研究所率先利用 CRISPR/Cas 技术实现了水稻和小麦基因的定点突变[31]，证实该技术可用于植物改良，提高育种效率，取得了在农业基因编辑领域的先发优势；此后，我国陆续实现了大豆、小麦、水稻、玉米等多种农作物的高效、精确的单碱基定点突变。

2.2 基因编辑技术在疾病治疗领域展现出巨大应用前景

（1）基础研究

基因编辑技术已在疾病治疗领域表现出良好的应用潜力，美国国立卫生研究院（NIH）投资以突破其应用于疾病治疗的障碍。相关基础研究已经实现了对视网膜色素变性[32]、白血病、心脏病，以及杜氏肌营养不良[33]等多种疾病的有效干预，并实现了特异性靶向敲除癌症融合基因[34]、HIV 病毒基因[35]，推进了疾病研究进程；同时，还通过与干细胞、CAR-T 等先进生物技术的联用，助力基因疗法、再生医学疗法、癌症免疫疗法的开发和升级；另外，通过敲除猪基因组中所有可能的有害病毒基因，还将助力扫清猪器官用于人体移植的重大难关[36]。

我国在基因编辑技术应用于生物医药研发和疾病治疗中开展了大量研究，先后在生殖、遗传性疾病、癌症、艾滋病等疾病的治疗中获得了重要突破，并首次将 CRISPR 技术应用于人类胚胎的基因编辑，成功修复了人类胚胎中导致β型地中海贫血的基因[37]；在修正人类胚胎中的致病点突变[38]，证实基因编辑应用于人类生殖细胞系的安全有效性中，中国力量也起到重要作用。另外，动物模型是药物开发和疾病研究的有效工具，我国也发挥了在该领域的优势，陆续建立了基因编辑的山羊、猪、狗、大鼠、小鼠等动物模型；尤其是在灵长类动物模型领域，我国获得了全球首对携带定向突变的基因工程猴[39]，此里程碑成果为构建出更接近人类的疾病研究模型奠定了基石。

（2）临床试验

基因编辑技术在疾病治疗方面的的临床试验已经初步开展，并有望在 2018 年取得突破（表 1 ）。2017 年，美国加州大学旧金山分校贝尼奥夫儿童医院联合腺病毒（AAV）和 ZFN 技术治疗 Ramsay Hunt 综合征，这是全球首例直接在人体内进行基因编辑的临床治疗；由我国开展的全球首例基于 CRISPR 技术的临床试验（编辑免疫细胞以治疗肺癌）也将于 2018 年结束。我国在临床试验的监管政策方面较为宽松，为基因编辑技术临床试验的发展提供了足够空间，目前在美国 *Clinical Trials* 中注册的 15 例临床试验中，有 11 例来自中国机构，体现了我国在该领域的先发优势。

表 1 利用基因编辑技术开展的临床试验[1]

Tab. 1 Clinical trials using gene editing technology

国家	机构/公司名称	采用技术	针对疾病	状态
美国	华盛顿国家儿童医学中心	CRISPR/Cas9、iPSC	1 型神经纤维瘤病、中枢神经系统肿瘤	已开展
	宾夕法尼亚大学	CRISPR、TCR、PD-1	多发性骨髓瘤、黑色素瘤、滑膜肉瘤、黏液样/圆细胞脂肪肉瘤	已开展
	国家人类基因组研究所	CRISPR/Cas9	镰状细胞贫血	已开展
	NIH 临床中心	CRISPR/Cas9	胃肠道上皮癌、胃肠道癌	已批准，尚未招募
中国	四川大学华西医院	CRISPR/Cas9、PD-1	转移性非小细胞肺癌	已批准，尚未招募

[1] 数据来源：*ClinicalTrials.gov*；检索日期：2018 年 7 月 16 日。

	南京鼓楼医院	CRISPR/Cas9、PD-1	胃癌、鼻咽癌、T 细胞淋巴瘤、成人霍奇金淋巴瘤、弥散性大 B 细胞淋巴瘤	已开展
	中国人民解放军 307 医院	CRISPR/Cas9	HIV-1 感染	已开展
	香港威尔士亲王医院	CRISPR	胃肠道感染	已开展
	杭州肿瘤医院	CRISPR/Cas9、PD-1	食道癌	已开展
	中国人民解放军总医院	CRISPR/Cas9	B 细胞白血病、B 细胞淋巴瘤	已开展
	中国人民解放军总医院	CRISPR/Cas9、CAR-T	B 细胞白血病、B 细胞淋巴瘤	已开展
	中山大学第一附属医院	TALEN、CRISPR/Cas9	人乳头瘤病毒相关恶性肿瘤	已批准，尚未招募
	北京大学第一附属医院	CRISPR/Cas9、PD-1	侵入性膀胱癌	已批准，尚未招募
	北京大学第一附属医院	CRISPR、PD-1	前列腺癌	已批准，尚未招募
	北京大学第一附属医院	CRISPR/Cas9、PD-1	转移性肾细胞癌	已批准，尚未招募

3 基因编辑技术的产业格局初步形成

3.1 全球基因编辑技术产业链逐步成形

随着基因编辑技术本身和应用研究的不断推进，其产业格局正在逐渐形成。据市场研究机构 Markets and markets 预测，全球基因编辑市场将从 2017 年度的 31.9 亿美元增长到 2022 年的 62.8 亿美元，年复合增长率高达 14.5%；从技术类型上看，CRISPR 技术在全球基因编辑市场中占主导地位。Marketsandmarkets 将全球基因编辑市场分为细胞系改造、遗传工程、诊断和治疗应用等，其中细胞系改造在 2017 年占全球基因编辑市场的最大份额。从专利的申请机构（图 1）来看，既有科研机构也有企业，表明基因编辑技术已经从基础研究向商业化应用转化并迅速推广。



图 1 2008-2017 年基因编辑技术专利申请机构分布[2]

Fig. 1 Organizations of patent applications for gene editing technology in 2008-2017

目前，基因编辑技术的商业化应用主要包括科研、制药和育种等几大领域（图2）。产业链上游主要是高校和技术开发机构，提供专利技术授权；中游是产品和服务供应商，提供试剂开发及核酸序列设计合成、以及应用技术开发和转化，是基础研究成果转化为商业化应用的关键；下游主要终端用户包括生物技术和制药公司、科研机构以及合同研发机构（CRO）。三者之间又通过合作、投资等方式紧密结合。

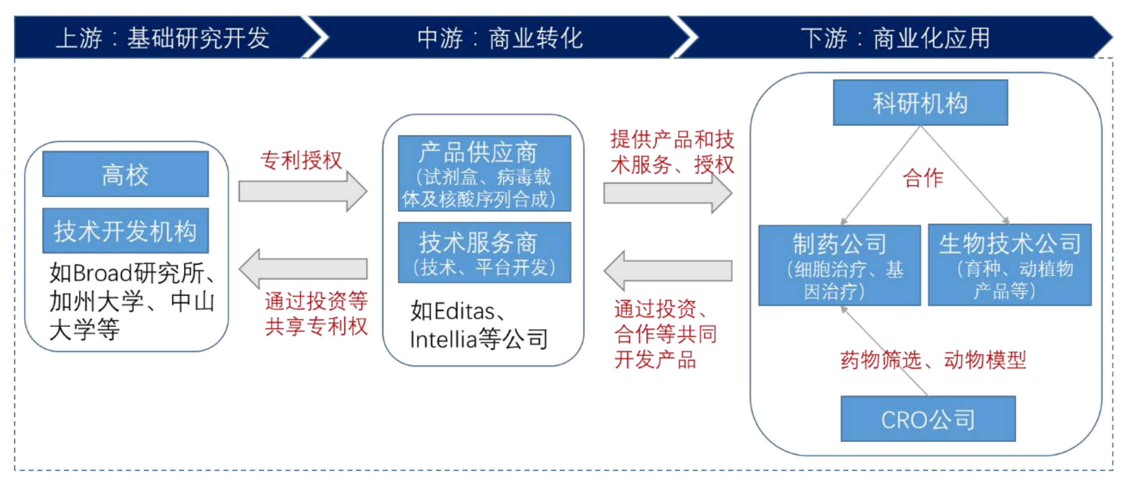


图 2 基因编辑技术产业链

Fig. 2 Industry chain of gene editing technology

3.2 基因编辑技术育种应用产业初步显现

[2] 数据来源：Innography 数据库；检索日期：2018 年 7 月 3 日

基因编辑技术育种无需引入外源基因，且涉及的伦理问题相对较少，因此，该技术在育种领域的应用潜力率先显现。基因编辑育种技术的应用，不仅减小了转基因品种的风险，并降低了育种技术准入门槛，使一些小公司、小企业也有机会进入该领域。2018 年，美国农业部批准利用 CRISPR 技术获得的作物进入市场，为该领域的发展带来机遇。

农业生物技术巨头已经开始进入基因编辑育种领域开展研发（表 2 ）。美国孟山都公司早在 2016 年即获得美国 MIT-哈佛博德研究所的 CRISPR 核心技术专利在农业领域的首个全球许可，开展育种研发；美国杜邦与陶氏的育种业务已合并成立陶氏杜邦公司，在基因编辑育种市场中占据重要地位（图 1）。另外，美国 Cibus 公司推出的首个基因编辑作物 SU Canola™（抗磺酰脲除草剂油菜）已于 2015 年在美国开始商业化种植，其采用基因编辑技术育成的耐草甘膦亚麻，也有望于 2019 年在美国市场推出。

表 2 进入基因编辑技术育种领域的公司列举

Tab. 2 Main companies for application of gene editing technology in breeding

公司	采用技术	在研项目	备注
美国孟山都公司	CRISPR 技术	玉米、大豆和棉花等主要农作物以及果蔬种子	获美国 MIT-哈佛博德研究所 CRISPR 技术专利在农业领域的全球非独家许可
美国杜邦先锋公司	CRISPR 技术	生产酸奶和奶酪的细菌；抗旱玉米、小麦等多种作物	获美国加州大学伯克利分校 CRISPR 技术专利在主要农作物中的独家许可
美国陶氏益农公司	ZFN 和 CRISPR 技术	精准基因组修饰技术平台 EXZACT™	该平台已与孟山都公司达成全球非独家许可协议
法国 Cellectis 公司	TALEN 、CRISPR 技术	马铃薯、小麦、大豆等作物	
美国 Recombinetics 公司	TALEN、ZFN 和 CRISPR 技术	家畜	
美国 Cibus 公司	TALEN 和 CRISPR 技术	耐除草剂油菜、亚麻	首个基因编辑作物抗磺酰脲除草剂油菜™已在美国商业化种植；耐草甘膦亚麻有望在美国市场推出

我国在基因编辑育种技术的应用研究中虽然具有先发优势，但相关产业并未形成，相关公司主要集中于技术服务，如杭州百格生物主要通过与国内多个农科院和科学院合作，提供水稻、大豆、玉米等重要作物品种的基因编辑服务。

3.3 基因编辑技术医疗应用成为行业热点

基于基因编辑技术的疾病治疗方案开发已吸引了产业界的关注，包括拜耳、诺华、辉瑞等多家大型跨国公司已布局相关业务，而专注 CRISPR 等基因编辑技术的初创公司也陆续上市，显示这一领域的巨大产业发展前景。

全球主要基因编辑技术公司的总部均设在美国，表明了美国在该领域的强大

竞争力。从技术类型上看，各公司所采用的技术也几乎涵盖了三代基因编辑技术，但仍以 CRISPR 为主，另外腺病毒或腺相关病毒技术也较为普遍；其次，CRISPR 技术和 CAR-T 的结合，是美国各生物制药公司欲争抢先机的项目，CRISPR 技术领域的三大上市公司 Editas Medicine、Intellia Therapeutics、CRISPR Therapeutics 公司纷纷与 CAR-T 研发巨头合作，强强联手推出重磅成果（表 3 ）。

表 3 国际基因编辑技术主要公司概况[3]

Tab. 3 Overview of key international companies of gene editing technology

公司名称	成立时间	国家	创始人	采用技术	在研项目	上市/融资情况
Editas Medicine	2013年	美国	张锋，Jennifer Doudna，George Church等	CRISPR-cas9	LCA 等罕见眼疾、肝癌、肺癌、白血病、肌肉疾病	纳斯达克上市，最早IPO基因编辑公司，A轮融资4300万美元，B轮融资1.2亿美元
Intellia Therapeutics	2014年	美国	Jennifer Doudna	CRISPR-cas9	白血病、癌症、转甲状腺素蛋白淀粉样变性、α1-抗胰蛋白酶缺乏症和乙肝病毒、造血干细胞相关疾病	2016 年 5 月纳斯达克上市，第二家 IPO 基因编辑公司，2014年，A轮融资100万美元，2015年9月，B轮融资7000万美元
CRISPR Therapeutics	2013年	瑞士	Emmanuelle Charpentier	CRISPR-cas9	囊肿性纤维化、失明、血液病及先天性心脏病	纳斯达克上市，第三家IPO基因编辑公司
Caribou Biosciences	2011年	美国	Jennifer Doudna等	CRISPR-cas9	多种疾病	融资4446万美元
Sangamo BioSciences	1995年	美国	Edward O. Lanphier II	ZFN	肝病、血友病、粘多糖累积症	纳斯达克上市
Exonics Therapeutics	2017年	美国	Eric Olson	CRISPR-cas9	杜氏肌营养不良和其他神经肌肉疾病	融资4500万美元
Homology Medicines	2015年	美国	Saswati Chatterjee等	腺病毒AAV	CD34阳性疾病、囊性纤维化、杜氏肌营养不良症、镰状细胞贫血	融资1.27亿美元
Poseida Therapeutics	2015年	美国	George Church等	CAR-T+CRISPR	多发性骨髓瘤、前列腺癌和β-地中海贫血	融资5400万美元

[3] 数据来源：根据公开资料整理

LogicBio Therapeutics	2016年	美国	Tomer Kariv和 Mark Kay	腺病毒 AAV	儿童遗传性肝病	融资4900万美元
Cellectis	2000 年	法国	Andre Choulika 等	TALEN	癌症	纳斯达克上市 欧交所上市
Agenovir	2014 年	美国	Stephen Quake	CRISPR-cas9	宫颈癌 肛门癌 疣 巨细胞病毒和 Ebstein-Barr 病毒感染等	融资上亿美元
eGenesis	2015 年	美国	George Church 和杨璐菡	CRISPR-cas9	异体器官移植	2017 年 3 月获得 3800 万美元 A 轮融资，披露的总融资金额约 4000 万美元
Universal Cells	2013 年	美国	David Russell	腺相关病毒 rAAV	异体器官移植	
Horizon Discovery	2007 年	英国	Chris Torrance 和 Alberto Bardelli	腺相关病毒 rAAV	提供基因编辑细胞的技术服务	多伦多上市
Synthego	2012 年	美国	Paul Dabrowski 和 Michael Dabrowski	CRISPR-cas9	基因编辑改进技术 CRISPRevolution	融资 4980 万美元
Benchling	2012 年	美国	Y Combinator 孵化	开发基因编辑技术平台	生物技术平台的搜索工具	融资 1300 万美元

中国涉及基因编辑技术的企业有几十家，多处于产业链的中游，以试剂盒开发和技术支持为主，用户主要来源于医疗机构、企业、科研院所与高校等，显示基因编辑技术本身在国内的科研应用较为成熟（表 4 ）。

有些公司已经利用基因编辑技术，初步开展疾病治疗方案的开发。博雅辑因是中国首家基因编辑公司，目前已初步开发针对癌症、遗传疾病及感染性疾病的新型疗法；中山大学黄军就团队利用基因编辑技术治疗地中海贫血症的相关研究，目前也已与劲嘉股份开展合作开展进一步研发；高圣生物医药已与第三军医大学、重庆医科大学、中国科学院等机构合作，推动利用 CRISPR 破坏乙肝病毒靶定表面抗原编码区的靶向药物的研发。

表 4 中国基因编辑技术主要公司概况[4]

Tab. 4 Overview of key Chinese companies of gene editing technology

地区	公司名称	成立时间	业务/研发方向	备注
北京	博雅辑因	2015 年	基因改造细胞等技术服务	获中国首个 CRISPR 专利授权
	~~义翘神州~~	~~2007 年~~	~~重组蛋白和抗体等科研工具试剂~~	

[4] 数据来源：根据公开资料整理

	赛贝生物	2013 年	结合干细胞技术与基因编辑技术，及配套产品及技术服务	
	合生基因	2014 年	基因编辑技术服务与科研产品	
上海	捷易生物	2010 年	基因编辑技术与平台服务、模型构建服务	
	伯豪生物	2008 年	基因编辑技术服务	
	吉凯基因	2002 年	基因编辑技术服务及配套产品	
	吉满生物	2011 年	基因编辑技术全套服务	
	邦耀生物	2013 年	基于基因编辑技术针对肿瘤和遗传性疾病的细胞疗法与基因疗法的研发与转化	
	正茂生物	2010 年	基因编辑技术、动物模型构建等生物医学领域的高端科研服务	
	宇玫博生物	2015 年	基因编辑技术服务及配套产品	
广州	赛业生物	2006 年	基因编辑模式动物等前沿技术服务	美国 Cyagen 旗下中国子公司
深圳	精准医疗	2015 年	基于基因编辑技术的原创生物药开发平台	
	劲嘉股份	1996 年	基因编辑疗法开发	
重庆	高圣生物	2013 年	基因工程药物开发	
南京	银河生物	2010 年	基因编辑模式动物	
	德泰生物	2013 年	基因编辑技术构建细胞系	
	金斯瑞	2002 年	基因编辑产品与技术服务	
	剪刀手	2016 年	生物技术开发、咨询、转让服务	
	吉锐生物	2011 年	基因编辑技术服务与试剂盒等产品	
苏州	泓迅生物	2013 年	合成生物学、DNA 技术	
杭州	百格生物	2014 年	基因编辑技术在医疗健康和现代农业领域的研究、转化和应用	国内首家专注于基因编辑技术的生物技术公司
合肥	柯顿生物	2015 年	恶性肿瘤的精准细胞免疫治疗技术、细胞基因编辑与敲除	
济南	维真生物	2012 年	基因组学和分子生物学试剂	

4 我国基因编辑技术创新与应用的瓶颈

我国基因编辑技术应用发展处于国际前列，但在技术原始创新和产业方面仍然存在不足，主要表现在以下几个方面。

（1）核心技术与原始创新不足，不利于占据基因编辑市场的主动权

尽管近年来我国在基因编辑方面取得了巨大进步，但我国基因编辑技术不仅存在原始创新缺位的尴尬，在“产学研用”等各个环节也均缺乏具有自主知识产权的原始创新成果，一方面现有基因编辑技术的核心专利基本为国外所有，另一方面基于基因编辑技术的疗法等核心产品创新也落后于美国等发达国家，这种情况非常不利于我国把握这一新技术革命带来的巨大发展机遇。

（2）产业链不完整及产业转化能力弱，阻碍基因编辑的商业化进程

全球基因编辑技术的产业逐渐形成，多个专注于基因编辑的公司上市。我国在基因编辑技术的相关基础研究与应用研究水平均位于世界“第一梯队”，但产业

链条不完整，相关企业多处于产业链的中游；在基因编辑的临床治疗领域开展相关转化工作，但与国际先进水平相比，产业转化能力相对较弱，商业化进程较慢，不利于在基因编辑领域的竞争。

（3）监管措施和伦理规范空白，制约基因编辑产业发展与成果转化

基因编辑的兴起与快速应用，给监管带来了挑战。目前，我国在基因编辑研究依据的管理办法和指导原则主要为 1998 年施行的《人类遗传资源管理暂行办法》、2003 年颁发的《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》、2016 年由科技部起草的《人类遗传资源管理条例（送审稿）》，人体临床试验的开展也已由原国家卫计委授权各医院伦理委员会进行审核并评估风险，尚未出台基因编辑技术研究和应用的完善的伦理监管和法规体系，不利于我国基因编辑技术的规范发展。

5　我国基因编辑技术发展建议

针对我国目前的科研现状及存在的问题，提出以下发展建议。

（1）鼓励原始创新，发展具有自主知识产权的基因编辑技术

除了已经相对成熟的 CRISPR 系统外，仍然有新型的基因编辑系统有待开发；基因编辑技术本身在靶向修饰的精度与效率、降低脱靶效应等方面仍有很大改进与完善的空间；同时，在将其真正用于疾病治疗等应用前，还有很多问题需要解决。因此，应从政策和经费上鼓励、支持科研人员开展源头技术探索，创建原创性、具有自主知识产权的基因编辑技术。

（2）布局优势领域，加快推进我国基因编辑技术的应用研究

我国在基因编辑应用的多个领域已处于领先地位，如人源化动物模型构建、重要农作物与畜禽的育种和改良、临床试验的开展等，未来应该进行重点布局、加大力度支持，以夯实我国在该领域的研究基础，形成我国基因编辑技术应用的优势领域，争夺我国在该领域的主动权和话语权。

（3）打造综合平台，推动基因编辑技术的创新与产业化

全球针对基因编辑技术的创新与应用建立了多个资源库与技术平台，我国应注重打造类似于 Genomic Engineering 平台的综合性、标准化的基因编辑技术资源共享平台，为基因编辑技术提供技术信息、模式生物 gRNA 靶点、特异性引物设计等资源，有效提高信息资源使用效率，促进基因编辑技术的应用与推广，推动技术创新及产业转化。

（4）出台相关监管和伦理规范，促进基因编辑技术产业有序发展

随着基因编辑技术，尤其是 CRISPR 技术的不断成熟，加速了全球基因编辑的应用进程，并进一步带动相关产业的发展。我国在该领域已经占据了先发优势，未来应尽快制定符合我国国情，且有利于基因编辑研究成果转化的伦理规范和相关监管政策，加速推进基因编辑技术用于农作物改良、重大疾病治疗的研究和转化。

[1] Martin Jinek, Krzysztof Chylinski, Ines Fonfara, *et al*. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*. 2012, 337:816-821.
[2] Le Cong, F. Ann Ran, David Cox, *et al*. Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems. *Science*. 2013, 339(6121):819-823.
[3] Alexis C. Komor, Yongjoo B. Kim, Michael S. Packer, *et al*. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*. 2016, 7630(533):420-424.
[4] Nicole M. Gaudelli, Alexis C. Komor, Holly A. Rees, *et al*. Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*. 2017, 551:464-471.
[5] David B. T. Cox, Jonathan S. Gootenberg, Omar O. Abudayyeh *et al*. RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science*. 2017, 358 (6366) :1019-1027.
[6] Xiaosa Li, Ying Wang, Yajing Liu, *et al*. Base editing with a Cpf1–cytidine deaminase fusion. *Nature Biotechnology*. 2018, 36:324-327.
[7] Xiao Wang, Jianan Li, Ying Wang, *et al*. Efficient base editing in methylated regions with a human APOBEC3A-Cas9 fusion. *Nature Biotechnology*. 2018.08.20 (Online).
[8] Carsten Trevor Charlesworth, Priyanka S Deshpande, Daniel P Dever, *et al*. Identification of Pre-Existing Adaptive Immunity to Cas9 Proteins in Humans. *BioRxiv*. 2018, doi: https://doi.org/10.1101/243345
[9] Emma Haapaniemi, Sandeep Botla, Jenna Persson, *et al*. CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nature Medicine*. 2018, 24:27-930.
[10] Robert J. Ihry, Kathleen A. Worringer, Max R. Salick, *et al.* p53 inhibits CRISPR–Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. *Nature Medicine*. 2018, 24:939-946.
[11] Fatwa Adikusuma, Sandra Piltz, Mark A. Corbett, *et al*. Large deletions induced by Cas9 cleavage. *Nature*. 2018, 560:8–E9.
[12] Ian M Slaymaker, Linyi Gao, Bernd Zetsche, *et al*. Rationally Engineered Cas9 Nucleases with Improved Specificity. *Science.* 2015, 351(6268):84-88.
[13] Benjamin P. Kleinstiver, Vikram Pattanayak, Michelle S. Prew, *et al*. High-fidelity CRISPR–Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. *Nature*. 2016, 529:490-495.
[14] F. Ann Ran, Le Cong, Winston X. Yan, *et al*. In vivo genome editing using Staphylococcus aureus Cas9. *Nature*. 2015, 520:186-191.
[15] Hsin-Kai Liao, Fumiyuki Hatanaka, Toshikazu Araoka, *et al*. *In Vivo* Target Gene Activation via CRISPR/Cas9-Mediated Trans-epigenetic Modulation. *Cell*. 2017, 171(7):1497-1507.
[16] Yuchen Liu, Yonghao Zhan, Zhicong Chen, *et al*. Directing cellular information flow via CRISPR signal conductors. *Nature Methods*. 2016, 13:938-944.
[17] Erwei Zuo, Xiaona Huo, Xuan Yao, *et al*. CRISPR/Cas9-mediated targeted chromosome elimination. *Genome Biology*. 2017, 18:224.
[18] Bernd Zetsche, Jonathan S. Gootenberg, Omar O. Abudayyeh, *et al*. Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System. *Cell*. 2015, 163(3):759-771.
[19] David Burstein, Lucas B. Harrington, Steven C. Strutt, *et al*. New CRISPR–Cas systems from uncultivated microbes. *Nature*. 2017, 542:237-241.
[20] Omar O Abudayyeh, Jonathan S Gootenberg, Silvana Konermann, *et al*. C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector. *Science*. 2016, 353 (6299) :aaf5573.
[21] Aaron A.Smargon, David B.T.Cox, Neena K.Pyzocha, *et al*. Cas13b Is a Type VI-B CRISPR-Associated RNA-Guided RNase Differentially Regulated by Accessory Proteins Csx27 and Csx28. *Molecular Cell*. 2017, 65(4): 618-630.
[22] Johnny H. Hu, Shannon M. Miller, Maarten H. Geurts, *et al*. Evolves Cas9 variants with broad PAM compatibility and high DNA specificity. *Nature*. 2018, 556:57-63.
[23] Silvana Konermann, Peter Lotfy, Nicholas J. Brideau, *et al*. Transcriptome Engineering with RNA-Targeting Type VI-D CRISPR Effectors. *Cell*. 2018, 173(3):665-676.
[24] Zetsche B, Heidenreich M, Mohanraju P, *et al*. Multiplex gene editing by CRISPR-Cpf1 using a single crRNA array. *Nature Biotechnology*. 2017, 35(1):31-34.
[25] LiangLiu, XueyanLi, JiuyuWang, *et al*. Two Distant Catalytic Sites Are Responsible for C2c2

RNase Activities. *Cell*. 2017, 168:1-2.
[26] Liang Liu, Xueyan Li, Jun Ma, *et al*. The Molecular Architecture for RNA-Guided RNA Cleavage by Cas13a. *Cell*. 2017, 170(4):714-726.
[27] Levasseur A, Bekliz M, Chabrière E, *et al*. MIMIVIRE is a defence system in mimivirus that confers resistance to virophage. *Nature*. 2016, 531:249-252.
[28] Keiji Nishida1, Takayuki Arazoe1, Nozomu Yachie, *et al*. Targeted nucleotide editing using hybrid prokaryotic and vertebrate adaptive immune systems. *Science*. 2016, 353(6305):aaf8729.
[29] Shu Xu, Shasha Cao, Bingjie Zou, *et al*. An alternative novel tool for DNA editing without target sequence limitation: the structure-guided nuclease. *Genome Biology*, 2016, 17:186.
[30] Wen Xu, Yuchen Liu, Yali Liu, *et al*. Artificial small RNA for sequence specific cleavage of target RNA through RNase III endonuclease Dicer. *Oncotarget*. 2016, 7(34):54549-54554.
[31] Qiwei Shan, Yanpeng Wang, Jun Li, *et al*. Targeted genome modification of crop plants using a CRISPR-Cas system. *Nature Biotechnology*. 2013, 31:686-688.
[32] Alexander G. Bassuk, Andrew Zheng, Yao Li, *et al*. Precision Medicine: Genetic Repair of Retinitis Pigmentosa in Patient-Derived Stem Cells. *Scientific Reports*. 2016, 6:19969.
[33] Christopher E. Nelson, Chady H. Hakim, David G. Ousterout, *et al*. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*. 2016, 351(6271):403-407.
[34] Zhang-Hui Chen, Yan P Yu, Ze-Hua Zuo, *et al*. Targeting genomic rearrangements in tumor cells throughCas9-mediated insertion of a suicide gene. *Nature Biotechnology*. 2017, 35:543-550.
[35] Rafal Kaminski, Yilan Chen, Tracy Fischer, *et al*. Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing. *Scientific Reports*. 2016, 6, Article number: 22555.
[36] Luhan Yang, Xiaoyang Zhou, Gang Wang, *et al*. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*. 2017, 357(6357): 1303-1307.
[37] Puping Liang, Yanwen Xu, Xiya Zhang, *et al*. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell*. 2015, 6(5): 363-372.
[38] Hong Ma, Nuria Marti-Gutierrez, Sang-Wook Park, *et al*. Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 2017, 548: 413-419.
[39] Yuyu Niu, Bin Shen, Yiqiang Cui, *et al*. Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos. *Cell*, 2014, 156(4):836-843.

Trends and Development Bottleneck Analysis of Gene Editing Technology

XU Li, WANG Yue, YAO Chiyuan, XU Ping*
(Shanghai Information Center of Life Sciences, Shanghai Information Center for Life Sciences, CAS, Shanghai 200031, China)

Abstract Gene editing technology has spurred a global upsurge. In particular, CRISPR technology has become the most promising genome editing technology, and has rapidly achieved applications in livestock breeding, biomedical research and development, and related clinical trials have been carried out. Its development has driven the new direction of the development of the bio-industry, which has given birth to huge social and economic values. The current industrial structure has taken shape. China has always attached great importance to genetic editing, and has closely followed the pace of international development in scientific research and achieved a series of breakthrough results. At the same time, China has already reached the international leading level

in the field of application of gene editing such as the construction of large animal models and clinical trials for disease treatment. In the future, China still needs to further promote technological innovation, seize international discourse rights in this field, and optimize the policy environment to ensure rapid and orderly development of the downstream applications of our country's gene editing technology.

Key words Gene editing technology Trends analysis Development Suggestions